Sonderabdruck

aus dem

Archiv für Laryngologie.

(Sonder-Abdruck aus dem Archiv für Laryngologie. 13. Band. 3. Heft.)

(Aus der Univ.-Poliklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopf-
kranke zu Breslau.)

Beitrag zur Frage des Uebergangs gutartiger Kehlkopfgeschwülste in bösartige.

Von

Prof. Dr. **V. Hinsberg** (Breslau).

(Hierzu Tafel XX.)

Wir hatten vor Kurzem Gelegenheit einen Fall klinisch zu beobachten und histologisch zu untersuchen, der mir einen sehr interessanten Beitrag zur Frage nach der Umwandlung gutartiger Larynxtumoren in maligne, und nach der Rolle, die intralaryngeale Eingriffe dabei spielen, zu bilden scheint.

Die Fragen selbst, um die es sich handelt, sind in dem Semon'schen Bericht über die von ihm angestellte Sammelforschung[1]) und später zu wiederholten Malen in diesem Archiv discutirt worden, so dass ich sie wohl als bekannt voraussetzen darf.

Ich begebe mich medias in res, indem ich zunächst Krankengeschichte und Resultat der mikroskopischen Untersuchung mittheile.

A. Krankengeschichte.

Der damals 75jährige Gärtner Theodor H. aus Wartenberg erschien am 2. 5. 99 zum ersten Mal in der Universitätspoliklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkranke zu Breslau. Er gab an, dass er seit etwa $1/_2$ Jahre Druckgefühl im Halse verspüre. Seit ungefähr der gleichen Zeit sei er auch heiser, manchmal leide er an Athembeschwerden.

Der Patient war für sein Alter ziemlich rüstig, in mässigem Ernährungszustand. Innere Organe ohne pathologischen Befund.

Kehlkopfbefund: Die Stimmbänder sind von einem etwa walnussgrossen, blassen, gelappten Tumor überlagert. Den Ausgangspunkt des Tumors bildet anscheinend die Gegend des rechten Aryknorpels. Von den Stimmbändern ist nur der vorderste Theil zu übersehen. — Exstirpation mit Schrötter'scher Zange,

---

1) Centralbl. f. Laryng. V. u. VI. Jahrg.

der ganze dünn gestielte Tumor wird auf einmal abgerissen. — Nach der Exstirpation lässt sich der ganze Larynx übersehen, er ist bis auf die gesetzte Wundfläche vollkommen normal. — Die exstirpirte Geschwulst wird der Demonstrationssammlung einverleibt.

Am 23. 1. 1900 erscheint der Pat. wieder und giebt an, dass er seit Mitte December wieder an Athembeschwerden leide. — Kehlkopfbefund: Larynxeingang überlagert von einem etwa haselnussgrossen Tumor von hellgraugelber Farbe und etwas glasigem Aussehen. — Exstirpation mit der galvanokaustischen Schlinge. Insertionsstelle rechte ary-epiglottische Falte, dicht am Aryknorpel. — Der Pat. wird angewiesen, sich in 14 Tagen wieder vorzustellen.

14. 2. 00. Kehlkopfbefund: Rechte ary-epiglottische Falte verdickt und anscheinend z. Theil durch Tumormassen ersetzt. Die verdächtigen Stellen werden mit der Doppelcurette entfernt. Sie scheinen sich in den Morgagni'schen Ventrikel zu erstrecken. Die exstirpirten Massen bestehen aus mehreren grösseren und kleineren Gewebsteilen.

9. 3. 00. Aus dem hintersten Theil des Ventriculus Morgagni ragt ein kleines, graues Knötchen hervor. Entfernung mit Doppelcurette, es ist etwa erbsengross.

25. 5. 00. Rechte ary-epiglottische Falte etwas verdickt, anscheinend von normaler Schleimhaut überzogen. Stimm- und Taschenbänder normal.

30. 10. 00. Rechte ary-epiglottische Falte nur noch ganz wenig verdickt, von glatter Schleimhaut überzogen. Von Tumor nichts zu entdecken. Nirgends Drüsenschwellungen nachweisbar.

7. 6. 01. Nach langer Pause stellt der Pat. sich wieder vor. Er ist seit einiger Zeit wieder heiser.

Rechts vom M. sterno-kleidomastoid. eine Reihe erbsengrosser Drüsen. Die rechte ary-epiglottische Falte ist in einen etwa bleistiftdicken, dunkelrothen, höckrigen Tumorstrang verwandelt. Die rechte Hälfte der Epiglottis ist nach der Medianlinie zu verdrängt. Rechter Aryknorpel vollkommen fixirt, rechtes Stimmband nicht zu übersehen. — Ein Theil des Tumors wird mit der kalten Schlinge abgetragen. Nachher kommen Tumormassen, die aus dem Sinus pyriformis hervorragen, zum Vorschein. Auch diese werden zum Theil (mit Doppelcurette) entfernt. In Anbetracht des hohen Alters des Pat. (75 Jahre) wird von einem grösseren Eingriff Abstand genommen.

9. 7. 01. Fast die ganze rechte Kehlkopfhälfte ist von einem höckrigen, zum Theil oberflächlich ulcerirten Tumor eingenommen.

6. 9. 01. Pat. kann seit einigen Wochen nichts Festes mehr geniessen, ist in der Ernährung stark reducirt. Drüsen am rechten Sternocleidomastoid. bis zu etwa Haselnussgrösse angewachsen. Die bei der letzten Untersuchung constatirte Geschwulst hat erheblich an Umfang zugenommen, sie ist stellenweise oberflächlich ulcerirt.

Seitdem haben wir den Pat. nicht wieder zu Gesicht bekommen, Anfragen nach seinem Schicksal blieben unbeantwortet.

B. Untersuchung der exstirpirten Geschwulsttheile.

Sämmtliche exstirpirten Gewebstheile wurden, zum grössten Theil in Serienschnitte zerlegt, mikroskopisch untersucht.

1. Am 2. 5. 99 exstirpirter Tumor.

Nach Feststellung des ersten Recidivs wurde der zuerst exstirpirte Tumor, der zunächst der Sammlung einverleibt war, auch mikroskopisch untersucht.

Er ist in gehärtetem Zustand (Müller-Formalin) von hellgrauer Farbe und ziemlich weicher Consistenz. Die Oberfläche ist leicht gelappt, an einer Stelle, die offenbar dem Insertionspunkt entspricht, befindet sich eine Einziehung. Die Geschwulst wird zunächst durch einen Schnitt, der durch die Insertionsstelle gelegt wird, ungefähr halbirt. Die Schnittfläche erscheint gleichmässig gelblich-weiss, an mehreren Stellen sind, schon makroskopisch sichtbar, etwa stecknadelkopfgrosse Hohlräume bemerkbar, zum Theil nahe an der Peripherie, zum Theil ganz im Centrum des Tumors liegend.

Mikroskopische Untersuchung.

Uebersichtsschnitte durch die Mitte des ganzen Tumors und durch die Insertionsstelle.

Die Hauptmasse der Geschwulst besteht aus jungen Bindegewebszellen mit grossem, bläschenförmigem Kern, die einzeln oder zu zweien in ein Maschenwerk von feinen Bindegewebsfasern eingebettet sind. Während die Mehrzahl der Zellen einkernig ist, finden sich vereinzelt solche mit mehreren Kernen, die zum Theil den Namen Riesenzellen verdienen. An der Insertionsstelle, an der deutlich ein kurzer Stiel zu erkennen ist, ist das Gewebe etwas derber, im Stiel verlaufen einige grössere Gefässe, die sich theilen und ihre Aeste in das Tumorgewebe fächerförmig ausstrahlen lassen.

An einzelnen Stellen zeigt die Oberfläche des Tumors einen gut erhaltenen Ueberzug von mehrschichtigem Plattenepithel; es findet sich vorwiegend in den Furchen, welche die einzelnen Lappen trennen. Auf der Oberfläche der Lappen selbst dagegen ist meist kein Epithel vorhanden, es ist offenbar zu Grunde gegangen. Hier zeigt das Tumorgewebe starke, kleinzellige Infiltration, zwischen den Zellen finden sich feine Fäden einer homogenen Masse, die sich bei der van Gieson'schen Färbung braungelb tingiren, anscheinend Fibrin.

Stellenweise liegen mitten im Tumor Epithelleisten, die auf dem betreffenden Schnitt nicht mit dem Oberflächenepithel zusammenhängen. Die Durchsicht nebeneinanderliegender Schnitte ergiebt jedoch, dass ein solcher Zusammenhang vorhanden ist, es handelt sich um den Epithelüberzug der die Lappen trennenden Furchen. Auch in der Umgebung des Stieles erscheinen einige solcher, anscheinend isolirter Epithelinseln, die sich jedoch bei Durchsicht der Schnittserien ebenfalls als mit der Oberfläche zusammenhängend erweisen.

An verschiedenen Stellen befinden sich kleine von Plattenepithel ausgekleidete und von abgeschuppten Zellen und Zelldetritus zum Theil ausgefüllte Hohlräume. Zum Studium der letzteren wurde eine grössere

Schnittserie durch einen Theil des Tumors, in dem schon makroskopisch eine solche Cyste sichtbar war, angelegt. Die Durchsicht der Serie ergiebt, dass ein Theil der Cysten ganz isolirt im Bindegewebe liegt, dass dagegen die Epithelwandung anderer mit dem Deckepithel in Verbindung steht.

2. Am 23. 1. 00 exstirpirter Tumor.

Makroskopisch ist die beim ersten Tumor beschriebene Lappung weniger deutlich sichtbar. Consistenz wie beim primären Tumor.

Die Hälfte der Geschwulst wird in Serienschnitte zerlegt, Schnittrichtung senkrecht zu der durch die Exstirpation entstandenen Fläche.

Die letztere ist im mikroskopischen Bilde deutlich zu erkennen, sie ist breiter als die beim vorigen Tumor.

Das Grundgewebe der Geschwulst lässt deutlich 2 verschiedene Abschnitte unterscheiden: einen kleinen, der Basis unmittelbar benachbarten, in dem das Stroma sich genau wie bei dem ersten Tumor verhält, und die Hauptmasse des Tumors. Auch in letzterer handelt es sich um ein ähnliches Bild, jedoch sind die Bindegewebszellen kleiner als beim primären Tumor, die Fasern sind deutlicher ausgeprägt. Fast überall finden sich sehr zahlreiche Lymphocyten eingestreut. Die Grenze zwischen diesen beiden Partien ist ziemlich scharf. Nur der erst beschriebene kleine Abschnitt trägt an einer Stelle, die unmittelbar der durch die Exstirpation entstandenen Schnittfläche benachbart ist, vielschichtiges Plattenepithel, im Uebrigen ist weder an der Oberfläche der Lappen, noch in den Furchen etwas von Epithel zu entdecken. Ueberall findet sich an der Peripherie eine ähnliche von Rundzellen infiltrirte Zone, wie bei der primären Geschwulst. Cysten sind nirgends vorhanden.

3. Am 14. 2. 00 exstirpirte Theile.

Das ganze Material, etwa 10 Stücke bis zu Bohnengrösse, wird in lückenlose Serien zerlegt.

Ein Theil der exstirpirten Partien erweist sich bei der mikroskopischen Betrachtung als vollkommen normales Gewebe. Sie enthalten ein anscheinend der Spitze des Aryknorpels angehöriges Knorpelstückchen. Das nur stellenweise kleine, wohl entzündliche Infiltrationsherde zeigende Bindegewebe ist von einer regelmässigen Schicht von Plattenepithel mit niedrigen Papillen überzogen. An mehreren Stellen zeigt das Epithel kleine Defecte. Während an einigen derselben das Bindegewebe, nur von einer dünnen Exsudatschicht bedeckt, freiliegt, schiebt sich an anderen von den Rändern des ursprünglichen Epithellagers her eine dünne Schicht junger Epithelien über den Defect. Diese junge Oberhautlage ist gegen das Bindegewebe überall scharf begrenzt, sie ist nicht in die Tiefe gewuchert.

Die übrigen Stücke stammen von der aryepiglottischen Falte und zwar aus der Nähe des Arythaenoidknorpels. In allen Stücken fällt eine ziemlich beträchtliche Dicke der Plattenepithelschicht auf. Die Papillen sind

erheblich verlängert. Stellenweise überragen kleine, papillomähnliche Excrescenzen die Oberfläche. Da die Stücke zum Theil etwas schräg zur Oberfläche geschnitten wurden, erhält man hie und da Bilder, die sehr einem Carcinom ähneln. Die Durchsicht der Serien ergiebt jedoch, dass es sich nicht um ein solches handelt, dass vielmehr die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe überall scharf ist — meist ist deutlich eine Basalmembran erkennbar — dass das Epithel nirgendwo in die Tiefe gewuchert ist, und dass anscheinend isolirte Epithelinseln durch Schrägschnitte vorgetäuscht sind.

Nur ein Stück zeigt stellenweise höchst auffallende Verhältnisse. Es handelt sich um ein Knötchen von der Grösse einer halben Erbse, das anscheinend dem freien Rande der aryepiglottischen Falte aufsass, und das mit einem Stück vom Deckepithel der letzteren entfernt wurde. Es ist ausserordentlich schwierig, selbst bei genauem Studium der Schnittserien und mit Hülfe von Zeichnungen sich den sehr complicirten Aufbau des Präparates plastisch vorzustellen, noch schwieriger ist es, ihn anschaulich zu beschreiben.

Es scheint mir am zweckmässigsten, zu letzterem Zweck von der Schilderung eines etwa aus der Mitte des Knötchens stammenden Schnittes auszugehen.

In Figur 1, Taf. XX, ist ein solcher bei schwacher Vergrösserung gezeichnet. Der Schnitt zeigt eine relativ dünne Bindegewebsschicht, die zum grössten Theil von Epithel überkleidet ist. Dieses bildet die Hauptmasse des Schnittes, ihm gegenüber tritt das Zwischengewebe ganz zurück. Die Zusammensetzung des letzteren ist aus der Figur ersichtlich. Dem Epithel zunächst liegt eine stark kleinzellig infiltrirte Schicht, die mehrere Lymphfollikel enthält, darunter ziemlich derbes Bindegewebe mit grösseren und kleineren Gefässchen und einzelnen Muskelbündeln. Von dieser Gewebsschicht zieht ein ziemlich dicker, aus starken Bindegewebsfasern bestehender Strang der Oberfläche des Knötchens zu, nähert sich dieser bei a (Taf. XX, Fig. 1) und hört dann plötzlich, wie abgeschnitten, auf. Er enthält mehrere Gefässe, von denen einige mit hyalinen Thromben, andere mit fest verbackenen rothen Blutkörperchen gefüllt sind (Stase). Dieser Strang entspricht kaum einem normalen Bestandtheil der ary-epiglottischen Falte, ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich ihn als den Rest des Stiels des exstirpirten Fibroms deute. So wäre sein plötzliches Aufhören nahe der Oberfläche erklärt, — diese Stelle entspräche der bei der Operation entstandenen Schnittfläche, — ebenso wären die Veränderungen des Gefässinhaltes leicht erklärlich.

Das Epithel lässt schon bei oberflächlicher Betrachtung 3 deutlich abgrenzbare Bezirke unterscheiden: die Strecke x—y der Fig. 1, der einen Fläche der aryepiglottischen Falte entsprechend, die Strecke y—z, d. h. die Oberfläche des Knötchens, und endlich ein kurzes Stückchen z—v, der anderen Fläche der Plica ary-epiglottica angehörend.

Von diesen verhalten der erste und der letzte Abschnitt sich ziemlich

gleichartig. Sie bestehen aus einer dicken Schicht von Plattenepithel, das kurze, plumpe Papillen ins Bindegewebe sendet und stellenweise papillomartige Excrescenzen (Fig. 1 bei b u. c) trägt. Das Epithel zeigt ganz die typischen Charaktere von mehrschichtigem Plattenepithel: zunächst der Oberfläche eine Schicht von platten Riffzellen, in der Tiefe cubische Zellen. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist hier überall scharf. Die Excrescenzen fehlen im Bezirk z—v.

Einen vollständig anderen Charakter zeigt die Bedeckung des Knötchens; zunächst fällt ein etwa keilförmiger Bezirk auf (y—u), dessen Basis aussen liegt, während die Spitze dem Endpunkt des oben beschriebenen Bindegewebsstranges (bei a) entspricht. In diesem Bezirke sind die Epithelzellen unter sich ziemlich gleichartig, von denen des normalen Deckepithels aber dadurch verschieden, dass sie etwas kleinere, chromatinreichere Kerne und weniger Protoplasma, das bei der Färbung heller bleibt, besitzen. Eine Differenzirung in mehreren Schichten — oberflächlich flache Zellen mit deutlicher Riffbildung, tiefer cubische — ist nicht vorhanden. Nur sind die oberflächlichen Zellen stellenweise aufgequollen, anscheinend in Degeneration begriffen. — Auch fehlt in diesem Bezirk jede Andeutung von Papillenbildung, die ganze Epithelmasse stellt, wie gesagt, einen geschlossenen Keil dar. Bei genauer Betrachtung sieht man jedoch, dass derselbe von feinsten Bindegewebsfibrillen, die bei der van Gieson'schen Färbung scharf hervortreten, durchzogen, stellenweise in längliche Stränge geschieden wird. Vereinzelt finden sich kleinste Gefässchen innerhalb des Epithelbezirks.

Die Begrenzung gegen die bindegewebige Unterlage ist fast überall unscharf, von einer Basalmembran ist keine Spur vorhanden. Stellenweise sieht man deutlich, wie feine Epithelzüge sich in Bindegewebsbündel vorschieben, dieselben auffasernd. Das Bindegewebe ist stark von Lymphocyten infiltrirt.

Ein ähnlicher Epithelbezirk liegt (in diesem Schnitt) auf der gegenüberliegenden Seite des Knötchens (Fig. 1 w—z), die Zellen und ihre Anordnung entsprechen genau dem eben beschriebenen; auch dieser Bezirk ist keilförmig, er ist jedoch durch mehrere, dickere Bindegewebssepten in kleinere Abschnitte getheilt.

Die zwischen den beiden beschriebenen Epithelkeilen liegende Strecke der Oberfläche, also u—w, ist stellenweise von einer papillentragenden Deckschicht, ähnlich der bei x—y, überzogen. Unter dieser liegen fast überall Stränge und Zapfen von Epithelien, die ganz den Charakter der Zellen in den zuletzt beschriebenen Keilen zeigen.

Wie die Durchsicht der Schnittserie lehrt, hängen einerseits die beiden Epithelkeile y—u und w—z an der Oberfläche des Knötchens zusammen, so dass sie also in Wirklichkeit nur einen länglichen Complex, der auf den Schnitten durch die Mitte des Knötchens an 2 Stellen getroffen wird, bilden. Ferner hängen die unter der Deckschicht liegenden Epithelmassen

unter sich und mit dem eben beschriebenen bandförmigen Bezirk zusammen.

Genauer geschildert zu werden verdient noch das Verhalten der, sagen wir der Einfachheit halber, atypischen Epithelien gegenüber dem typischen Deckepithel da, wo beide aneinander stossen.

Dank dem verschiedenen Aussehen der einzelnen Zellen und der Zellcomplexe (die atypischen zeigen die oben erwähnten feinen Septen, die typischen nicht) ist an den meisten Stellen deutlich zu unterscheiden, was zur einen und was zur anderen Epithelart gehört. Bei y und bei z scheinen beide in einander überzugehen. Fast überall in der Tiefe jedoch, wo beide Epithelarten zusammenstossen, ist die Grenze zwischen ihnen absolut scharf zu erkennen.

Die eine der papillomähnlichen Excrescenzen (Fig. 1 c), die in dem vorliegenden Schnitte nur am Rande getroffen ist, zeigt ein eigenthümliches Verhalten, auf das ich weiter unten genauer eingehen werde.

4. Am 9. 3. 00 exstirpirtes Knötchen.

Makroskopisch erbsengrosses Knötchen. Es wird ganz in Serienschnitte zerlegt, Schnittrichtung senkrecht zur Exstirpationsfläche.

Der Tumor besteht zum grössten Theil aus stark kleinzellig infiltrirtem Gewebe, das dem der unter 2. beschriebenen Geschwulst sehr ähnlich sieht. Besonders an der Insertionsstelle ist die kleinzellige Infiltration sehr hochgradig. In der Umgebung des Stiels trägt die Oberfläche einen Epithelbelag. In einem Schnitt aus der Mitte des Knötchens erscheint dieser in Gestalt von 2 getrennten Partien, doch ergiebt die Durchsicht der Schnittserie, dass es sich um einen zusammenhängenden, ringförmigen Bezirk handelt. Der grössere der beiden Complexe besteht aus mächtigen Zapfen und Leisten, die durch spärliche Bindegewebszüge geschieden sind. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist überall scharf. Die centralen Zellen der Zapfen sind gross, protoplasmareich, die an der Peripherie etwas kleiner, die Kerne der letzteren sind chromatinreicher. Feinste Bindegewebsstränge, wie sie in den atypischen Epithelcomplexen oben beschrieben wurden, sind nicht vorhanden.

Im Uebrigen fehlt der Oberfläche des Tumors jede Epithelbekleidung.

In der Nähe des Epithelringes liegt ein ebenfalls aus Plattenepithel bestehendes Gebilde, dass in seiner Form eine gewisse Aehnlichkeit mit einer acinösen Drüse zeigt. Es besteht aus mehreren länglichen und rundlichen Zellcomplexen, die unter sich zusammenhängen, nicht aber mit dem übrigen Epithel an der Basis der Geschwulst. Einige der runden Zellnester zeigen im Centrum einen Hohlraum, der zum Theil von abgestossenen und in Zerfall begriffenen Epithelien ausgefüllt ist.

5. Am 7. 6. 01 exstirpirte Tumortheile.

Der ganze Tumor zeigt eine gleichmässige Zusammensetzung. Er besteht in der Hauptsache aus dicht gedrängt liegenden Epithelzellen mit

mittelgrossem, chromatinreichem Kern und wenig Protoplasma. Eine bindegewebige Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Zellen fehlt. Der Tumor ist nur spärlich von feinen Gefässchen, die zum Theil in einer dünnen Bindegewebshülle liegen, durchzogen, von der letzteren zweigen sich feine Fasern ab, mit einander ein grossmaschiges Netzwerk bildend, durch das die Epithelmasse eine gewisse Gliederung erhält. Eigentliche Alveolen, wie sie meist in Carcinomen gefunden werden, sind jedoch nicht vorhanden.

An einer kurzen Strecke ist der Tumor von einer Deckepithelschicht überzogen, die mit den Tumorzellen nicht in Zusammenhang steht. Der Rest der Oberfläche ist stark mit Lymphocyten, zwischen denen sich stellenweise freie Blutkörperchen befinden, infiltrirt. Auch im Centrum des Tumors befinden sich hier und da freie Blutungen.

C. Deutung des histologischen Befundes.

2. Nach der oben gegebenen, möglichst objectiv gehaltenen Beschreibung kann kein Zweifel darüber bestehen, dass der primäre Tumor das Bild einer reinen Bindegewebsgeschwulst darbietet. Wie er im Speciellen zu classificiren ist, ob es sich um ein weiches Fibrom mit entzündlicher Infiltration, also um einen echten Tumor, — oder um eine in die Classe der „Polypen" gehörige Granulationsgeschwulst handelt, — wage ich nicht mit Bestimmtheit zu entscheiden. Nur so viel können wir sicher aus dem histologischen Befund schliessen, dass es sich nicht um eine bösartige Geschwulst handelt. Alle charakteristischen Merkmale der Malignität fehlen. Neben dem Bindegewebe, dass die Hauptmasse bildet, enthält der Tumor Epithel und zwar in zwei Formen:

1. als Deckepithel, und 2. als Cystenwandung.

Das Deckepithel zeigt nichts Auffallendes. Das Vorkommen von Epithelcysten in Bindegewebstumoren gehört nicht gerade zu den Seltenheiten und deutet keinesfalls darauf hin, dass das Epithel bei dem Wachsthum der Geschwulst eine selbstständige Rolle gespielt habe.

Es berechtigt also nichts zu der Annahme, dass es sich um eine Mischgeschwulst handle.

Aus dem histologischen Befunde glaube ich mit Sicherheit entnehmen zu können, dass der Tumor, vielleicht mit Ausnahme eines kleines Stückes vom Stiel, radical entfernt wurde.

2. Das erste Recidiv stimmt in Bezug auf das Grundgewebe ziemlich mit dem primären Tumor überein, auch es ist als Bindegewebsgeschwulst zu bezeichnen. Die kleinzellige Infiltration ist wohl auf Entzündung, die durch mechanische Reize bedingt war, zurückzuführen. Der bei der Beschreibung erwähnte kleinere Abschnitt, der im Bau dem primären Tumor entspricht, ist vielleicht als Rest seines Stieles zu deuten. Nur an dieser Stelle ist eine Schicht von Deckepithel vorhanden, während dem Rest des Tumors eine solche vollkommen fehlt. Cysten sind in ihm nicht vorhanden.

Auch das erste Recidiv macht den Eindruck einer durchaus gutartigen, rein bindegewebigen Geschwulst. Diese scheint ebenfalls, bis auf einen kurzen Stiel, vollständig entfernt worden zu sein.

3. Bedeutend grössere Schwierigkeiten macht die Deutung der am 4. 2. 00 entfernten Gewebstheile. Dass ein Theil derselben vollständig gesunden Schleimhautpartien aus der Gegend der Aryknorpelspitze entspricht, geht wohl aus der Beschreibung des Befundes genügend hervor.

Dagegen stellt das Knötchen vom Rande der ary-epiglottischen Falte sicher ein pathologisches Gebilde dar. Es besteht in der Hauptsache aus neugebildetem Epithel, und ist meiner Ansicht nach als beginnendes Carcinom zu deuten, aus folgenden Gründen.

a) Die neugebildeten Epithelmassen liegen zum Theil unterhalb der normalen Deckepithelschicht. Die Epithelien haben sich demnach in ein fremdes Gebiet ausgebreitet, sie haben fremdes Bindegewebe durchwuchert, und dadurch ist der Begriff des Carcinoms gegeben. Die Annahme, dass es sich nur um eine „atypische Epithelwucherung" handele, wie sie zuweilen in Narben beobachtet wird, ist dadurch wohl ausgeschlossen.

b) Die Anordnuug der neugebildeten Epithelmassen unterscheidet sich wesentlich von der des Deckepithels in der Umgebung. Sie sind durch feine Bindegewebszüge in Stränge eingetheilt, während dem normalen Epithel derartige Septen fehlen.

c) Die Grenze zwischen dem neugebildeten Epithel und dem Bindegewebe ist nicht überall scharf, man sieht vielfach, wie beide Gewebe sich durchwachsen. Wir haben also Bilder vor uns, wie sie zuerst Ribbert als typisch für das Randwachsthum des Carcinoms beschrieben hat.

Ich halte es auf Grund dieser Thatsachen für absolut sicher. dass es sich um ein Carcinom handelt.

4. Ueber den Charakter der am 9. 3. 00 exstirpirten Geschwulst lässt sich schwer etwas Bestimmtes sagen. Die Hauptmasse besteht aus einem Gewebe, das mit dem des zuletzt entfernten Bindegewebstumors eine ziemlich grosse Aehnlichkeit besitzt. Daneben scheint aber das Epithel eine selbstständige Rolle zu spielen. Es lässt sich wohl kaum als einfacher Deckepithelüberzug deuten, andererseits fehlt uns aber auch ein bestimmter Anhaltspunkt für die Annahme, dass es sich um ein Carcinom handele. Die Zellen zeigen allerdings stellenweise eine gewisse Aehnlichkeit mit den carcinomatösen Partien im zuletzt beschriebenen Tumor, doch vermissen wir die durch feine Bindegewebssepten bedingte Gliederung der Epithelzapfen.

Ich möchte also die Frage, ob es sich um einen gutartigen, einen malignen oder um einen Mischtumor handelt, unentschieden lassen, und ich kann dies um so eher, als dadurch die Beurtheilung des ganzen Falles kaum beeinflusst wird.

5. Die Deutung des zuletzt exstirpirten Gewebstheiles macht dafür um so weniger Schwierigkeiten. Es kann nach dem mikroskopischen Bilde

kein Zweifel darüber bestehen, dass es sich um eine maligne Geschwulst handelt, und zwar um eine ausserordentlich zellreiche, voraussichtlich sehr schnell wachsende.

Jemand, der das Präparat sieht, ohne zu wissen, woher es stammt, könnte vielleicht im Zweifel darüber sein, ob es sich um ein sogenanntes „alveoläres Sarcom" handelt oder um ein Carcinom. Doch schwinden diese Zweifel bei näherer Betrachtung sehr schnell. Ich halte es für zweifellos, dass wir ein Carcinom vor uns haben. Allerdings entspricht das Bild nicht dem, wie wir es gewöhnlich z. B. bei Plattenepithelkrebsen der Haut sehen, wir vermissen die deutliche Gliederung in Alveolen und die Bildung typischer „Perlen." Aber gerade der vorliegende Typus: — enormer Zellreichthum, fehlende Verhornung, minimales Stroma —, wird verhältnissmässig häufig bei Larynxcarcinomen beobachtet, ich selbst hatte Gelegenheit, 2 ganz ähnliche Geschwülste zu untersuchen. Zudem zeigen die Zellen der vorliegenden Geschwulst grosse Aehnlichkeit mit denen in dem oben beschriebenen keilförmigen Bezirk des beginnenden Carcinoms.

Ich möchte also die zuletzt exstirpirte Geschwulst mit aller Bestimmtheit für ein Carcinom erklären.

Epikrise.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der histologischen Untersuchung würde der Verlauf des Falles sich etwa folgendermaassen kurz darstellen lassen.

Bei einem 73jährigen, im Uebrigen gesunden Mann wird am 2. 5. 99 eine walnussgrosse Geschwulst, die histologisch den Eindruck eines gutartigen Tumors (echter Tumor oder Granulationsgeschwulst) macht, entfernt. Nichts berechtigt zu der Annahme, dass ein Mischtumor vorliege. Als Sitz der Geschwulst ist die Gegend des rechten Aryknorpels notirt, genauere Angaben fehlen in der Krankengeschichte.

Nach 8 Monaten wird ein haselnussgrosser Tumor exstirpirt, der sich histologisch ganz ähnlich verhält. Es handelt sich also wieder um eine gutartige Neubildung. Als Sitz wurde die rechte ary-epiglottische Falte in der Nähe des Giessbeckenknorpels festgestellt.

3 Wochen später ist die rechte Plica ary-epiglottica verdickt, es werden verschiedene Gewebstheile vom Ueberzug des Knorpels und den benachbarten Theilen der Falte entfernt. Die mikroskopische Untersuchung ergiebt, dass erstere normal sind. Unter den von der ary-epiglottischen Falte exstirpirten Stückchen befindet sich ein etwa $^1/_2$ erbsengrosses Knötchen, das anscheinend dem freien Rande der Falte aufgesessen hat. Mikroskopisch zeigt es die charakteristischen Merkmale eines beginnenden Carcinoms. Es hat allem Anschein nach gerade von der Exstirpationsstelle der Fibrome seinen Ausgang genommen. Das Deckepithel der Umgebung trägt kleine, papillomähnliche Excrescenzen, das subepitheliale Bindegewebe ist stark kleinzellig infiltrirt.

Nach 3 Wochen wird aus dem hintersten Theil des rechten Sinus Morgagni ein etwa erbsengrosses Knötchen excidirt. Es erweist sich als zusammengesetzt aus fibromatösem Gewebe, ähnlich dem im zweiten Tumor, und aus Epithelmassen. Ob letztere als Carcinom zu deuten sind, lässt sich nicht bestimmt entscheiden.

Während der nächsten 7 Monate nimmt die ary-epiglottische Falte, die Anfangs noch verdickt war, wieder annähernd normale Formen an, sie ist von anscheinend unveränderter Deckschicht überzogen.

Bisher konnten Drüsenschwellungen am Hals nicht nachgewiesen werden.

Nach 8 Monate langer Pause erscheint der Patient wieder. Jetzt ist am rechten Sternokleidomastoideus eine Reihe von erbsengrossen Drüsen palpabel. Die rechte ary-epiglottische Falte ist in einen dicken Tumorstrang verwandelt, von dem ein Theil entfernt wird. Die Untersuchung der exstirpirten Partie ergiebt das Bild eines ausserordentlich zellreichen Carcinoms mit sehr wenig Stroma. — Während der nächsten Monate vergrössern sich die Drüsen, der Tumor wächst rapid und hat nach 3 Monaten fast den ganzen Kehlkopfeingang verlegt. Dabei wird der Patient zusehends in seinem Ernährungszustand reducirt.

Soweit der objective Thatbestand. Bei Betrachtung desselben erscheint die Frage unabweisbar, ob zwischen den einzelnen Tumoren ein Zusammenhang besteht, und welcher Art er ist.

Ich glaube, dass man den am 23. 1. 00 exstirpirten Tumor mit grosser Wahrscheinlichkeit als ein Recidiv des zuerst entfernten ansehen darf. Zwar lässt sich, da in der Krankengeschicht keine so detaillirten Angaben notirt sind, nicht absolut sicher feststellen, ob beide sich genau an derselben Stelle entwickelt haben. Der von der übrigen Substanz des Tumors deutlich verschiedene Abschnitt am Stiel dieses zweiten Tumors ist jedoch mit grosser Wahrscheinlichkeit als ein bei der ersten Operation zurückgebliebener Rest vom Stiel des ersten Tumors zu deuten.

Ferner erscheint es mir zweifellos, dass der zuletzt, also am 7. 6. 01 entfernte Tumor als Recidiv des am 14. 2. 00 exstirpirten Carcinoms zu deuten ist. Beide haben sich an derselben Stelle entwickelt, sie zeigen in ihrem Bau eine ziemlich weitgehende Aehnlichkeit. Dass die ary-epiglottische Falte, zwischendurch eine Zeit lang makroskopisch normal aussah, spricht wohl kaum dagegen. Das ist wohl so zu erklären, dass bei der operativen Entfernung des primären Carcinoms nur ein kleiner Rest zurückblieb, welcher längere Zeit gebrauchte, um durch sein Wachsthum wieder makroskopisch sichtbare Veränderungen hervorzubringen. Andererseits erscheint mir aber auch kaum ein Zweifel darüber möglich, dass zwischen den gutartigen und den bösartigen Geschwülsten ein gewisser Zusammenhang besteht. Das beweist einerseits die durch die laryngoskopische Untersuchung festgestellte zeitliche Folge — das Carcinom entwickelte sich unmittelbar nach dem Eingriff — andererseits der Umstand, dass sich das

Carcinom in der durch die Fibromexstirpation gesetzten Wundfläche e
wickelte. Ich habe bei der Beschreibung des histologischen Befun
schon angedeutet, dass ich den starken Bindegewebsstrang im Gewebe
ary-epiglottischen Falte für den Rest des Fibromstieles halte, gerade ü
demselben befindet sich aber die Stelle des Carcinoms, die wir wohl
seinen Ausgangspunkt halten müssen, nämlich der genau beschrieb
keilförmige Bezirk.

Welcher Art ist nun aber dieses Abhängigkeitsverhältniss? Hand
es sich um die Umwandlung einer gutartigen Geschwulst in ein Carcin
in Folge des endolaryngealen Eingriffs in dem Sinne, wie er von d
Gegnern Semon's angenommen wurde? Ich glaube, diese Frage könn
wir ganz bestimmt verneinen, denn allem Anschein nach war ja das Fibro
bis auf den Ansatz seines Stieles in der ary-epiglottischen Falte, sch
vor der Entstehung des Carcinoms völlig beseitigt, so dass also von ei
Aenderung des Geschwulstcharakters kaum die Rede sein kann. Auch
in dem Krebsknötchen, ausser dem beschriebenen Stielrest, keine Spur v
Fibromgewebe zu entdecken.

Ich möchte vielmehr annehmen, dass das Carcinom nicht gewiss
maassen eine directe Fortsetzung der Bindegewebsgeschwulst darstellt, s
dern einen ganz neuen, selbstständigen Tumor. Meiner Ansicht na
handelt es sich um eine Art Narbencarcinom, für dessen Entstehung
Wesentlichen zwei Momente verantwortlich zu machen sind:

1. Chronisch entzündliche Veränderungen in der Umgebung
früheren Ansatzstelle der Bindegewebsgeschwülste, die den Boden für
Entstehung eines Carcinoms vorbereiteten, und

2. der endolaryngeale Eingriff, der die so geschaffene Disposition
wissermaassen auslöste und so als Gelegenheitsursache für die definiti
Entstehung des Krebses diente.

Was den ersten Punkt anbelangt, so habe ich ja schon bei Beschr
bung des histologischen Befundes darauf hingewiesen, dass das sube
theliale Bindegewebe nicht nur im Bereich des Carcinoms selbst, sond
auch in dessen Umgebung eine beträchtliche kleinzellige Infiltrat
zeigt; ferner habe ich oben auf das Vorhandensein eigenthümlich
papillomähnlicher Excrescenzen aufmerksam gemacht. Beide Erscheinung
sind wohl ungezwungen als Folge einer lang dauernden mechanisc
Reizung anzusehen. Als ihre Ursache möchte ich die Insulte, welche
bei jedem Schluckact, beim Athmen und Sprechen hin und herbeweg
Bindegewebsgeschwülste auf ihre Umgebung ausübten, annehmen; zei
doch auch die oberflächliche Schicht der Geschwülste selbst ausgeprä
entzündliche Erscheinungen, die wohl auf dieselbe Ursache zurück
führen sind.

Ist somit das Vorhandensein entzündlicher Processe als erwiesen
zusehen, so habe ich noch meine Annahme zu rechtfertigen, dass dadu
eine gewisse Prädisposition für die Entstehung eines Carcinoms gege
war. Wenn auch die Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse von der Ae

logie des Krebses überhaupt einen sicheren Beweis nicht gestattet, so scheinen mir doch verschiedene Momente für die Richtigkeit meiner Ansicht zu sprechen.

In erster Linie möchte ich den alten Erfahrungssatz anführen, dass gerade an Stellen, die Reizen irgend welcher Art ausgesetzt sind, sich mit besonderer Vorliebe Carcinome entwickeln. Dass die entzündlichen Veränderungen in derartigen Fällen in erster Linie als ätiologisches Moment Beachtung verdienen, hat in den letzten Decennien Ribbert wiederholt hervorgehoben, und durch exacte Beobachtungen bewiesen, ich kann mich hier auf einen Hinweis auf seine Arbeiten beschränken.

Neben diesen theoretischen Erwägungen scheint mir der objective Befund in einer der papillom-ähnlichen Excrescenzen direct dafür zu sprechen, dass das Verhältniss zwischen Bindegewebe und Epithel auch in der Umgebung des Carcinomknötchens durchaus nicht normal war, wenn es sich nicht sogar um ein zweites, ganz unabhängig von dem beschriebenen entstehendes Carcinom handelt.

Die Verhältnisse, die ich in Figur 2, Taf. XX, anschaulich zu machen versucht habe, sind kurz folgende: Die Seitenflächen des Papillomzapfens sind von einer Schicht offenbar verdickten Deckepithels überkleidet, das mit dem der Umgebung continuirlich zusammenhängt. An der Spitze fehlt dieses Deckepithel jedoch, an seiner Stelle finden wir einen Zellcomplex, der mit dem keilförmigen Bezirk im Carcinomknötchen morphologisch genau übereinstimmt. Diese „atypischen“ Epithelien füllen den ganzen Raum, den in den übrigen Excrescenzen ein Bindegewebskern einnimmt, fast vollkommen aus, so dass also das Papillom fast nur aus Epithelien besteht: aus einer Hülle von normalen und einem Kern von „atypischen“. Könnte man den sicheren Nachweis erbringen, dass die letzteren wirklich das Bindegewebe verdrängt haben, so wäre dadurch der Begriff des Carcinoms gegeben. Wenn nun auch noch andere Befunde in diesem Sinne sprechen — die Grenze zwischen dem „atypischen“ Epithel und dem spärlichen Bindegewebe ist fast überall unscharf, beide Gewebe scheinen sich am Rande zu durchwachsen—, so scheint mir doch ein bestimmtes Urtheil auf Grund des vorliegenden Materials nicht möglich. Nur so viel halte ich für sicher, dass das normale „Gleichgewicht zwischen Bindegewebe und Epithel“ an dieser Stelle hochgradig gestört war, und diese Thatsache dürfte wohl auch genügen, um meine obige Annahme zu stützen, dass eine gewisse Prädisposition zur Carcinombildung bestand.

Ob diese Disposition nun über kurz oder lang auch ohne neu hinzukommende Momente zur Bildung eines Krebses geführt hätte, ob bei Unterbleiben der Operation auch irgend ein anderer Umstand genügt hätte, um sie auszulösen, oder ob unser hochbetagter Patient vielleicht die ihm noch zugemessene, kurze Zeit noch hätte durchleben können, ohne überhaupt ein Carcinom zu bekommen, wenn ein auslösendes Moment ausgeblieben wäre —, das alles sind Fragen, die sich dem Beobachter unwillkürlich aufdrängen, die einer Beantwortung jedoch nicht zugänglich sind.

Wir können unmöglich beurtheilen, was geschehen wäre, wenn unser endolaryngealer Eingriff unterblieben wäre, und müssen uns deshalb bei der Beurtheilung des Falles ausschliesslich an die beobachteten Thatsachen halten. Wie schon hervorgehoben, ist das Carcinom allem Anschein nach unmittelbar nach der Operation und gerade in der durch sie gesetzten Wundfläche entstanden; wir können uns also nicht der Annahme verschliessen, dass in unserem speciellen Falle der Eingriff wirklich so zu sagen den Stein in's Rollen gebracht, das Gleichgewicht zwischen Epithel und Bindegewebe endgültig störte. Die feineren Vorgänge, die sich dabei abgespielt haben, entziehen sich unserer Beurtheilung; wir können zur Erklärung des Einflusses der Operation nur anführen, dass in Vernarbung begriffene Gebiete nicht selten den Boden für die Entstehung eines Krebses abgeben und können uns vielleicht denken, dass gerade bei der Epidermisirung von Wundflächen die Bedingungen für die Isolirung von Epithelien im Ribbert'schen Sinne besonders günstig sein mögen.

Ich bin mir bewusst, dass meine ganze Deutung des causalen Zusammenhanges nur einen Erklärungsversuch darstellt, — ein Versuch, der bei der Unvollkommenheit unserer Kenntnisse von der Ursache und dem Wesen der Geschwulstbildung nothwendigerweise nur einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit erreichen konnte.

Aber auch in dieser Einschränkung scheint mir der Fall geeignet, zu der von Semon so gründlich untersuchten Frage einen exacten Beitrag zu liefern. — Wäre eine so lückenlose Untersuchung der exstirpirten Theile, wie sie mir durch verschiedene günstige Umstände ermöglicht war, nicht erfolgt, so wäre die am nächsten liegende Annahme die gewesen, dass eine maligne Degeneration der gutartigen Geschwülste eingetreten sei und dass die Operation die alleinige Ursache derselben gebildet habe. Gerade diese Annahme lässt sich aber auf Grund der histologischen Befunde ganz bestimmt ausschliessen.

Wenn ich nun trotzdem einen gewissen Einfluss der Operation auf die Entstehung des Carcinoms annehme, so befinde ich mich damit anscheinend im Widerspruch zu dem Satz, in dem Semon seine Anschauung zusammenfasst, dass nämlich „ein solcher Einfluss überhaupt nicht existirt“[1]). Dieser Widerspruch ist aber, wie gesagt, nur scheinbar, denn einige Seiten vorher spricht Semon[2]) sich etwas genauer dahin aus, dass seiner Ansicht nach ein Carcinom durch einen endolaryngealen Eingriff nicht erzeugt wird, „ohne dass noch ein anderer, wenn auch uns gegenwärtig noch unbekannter Factor hinzutrete.“

Ich glaube, wie aus dem Gesagten hervorgeht, in unserem Fall diesen Factor in den oben beschriebenen Veränderungen in der Umgebung des Fibromstiels gefunden zu haben.

Die Bedeutung des Falles liegt auf rein theoretischem Gebiet, er

---

1) Centralbl. f. Laryngologie. VI. Jahrg. S. 280.
2) Ibid. S. 277.

liefert einen interessanten Beitrag zur Entstehungsgeschichte der Carcinome, da er zu den wenigen gehört, bei denen die Entwicklung des Krebses von den allerersten Anfängen ab histologisch genau verfolgt werden konnte.

Irgend welche practische Schlüsse aus dem Verlauf des Falles zu ziehen, etwa derart, dass man nun doch den endolaryngealen Eingriffen eine gewisse Gefahr vindiciren sollte, halte ich für verfehlt. Es beweist nur, dass die von Semon auf Grund theoretischer Erwägungen angenommene Möglichkeit thatsächlich vorhanden ist, an dem Resultat der Statistik und den daraus gezogenen Schlüssen vermag er jedoch nichts zu ändern.

Zum Schlusse erfülle ich eine angenehme Pflicht, wenn ich Herrn Professor Kümmel für die Ueberlassung des Materials und das fördernde Interesse, das er meinen Untersuchungen entgegenbrachte, meinen besten Dank ausspreche.

Herr Professor Ribbert war so freundlich, meine Präparate durchzusehen. Seine Ansicht war für mich bei der Beurtheilung der zum Theil recht schwierigen Verhältnisse ausserordentlich werthvoll, ich bin ihm deshalb zu grossem Dank verpflichtet.

Fig 1.

x

y

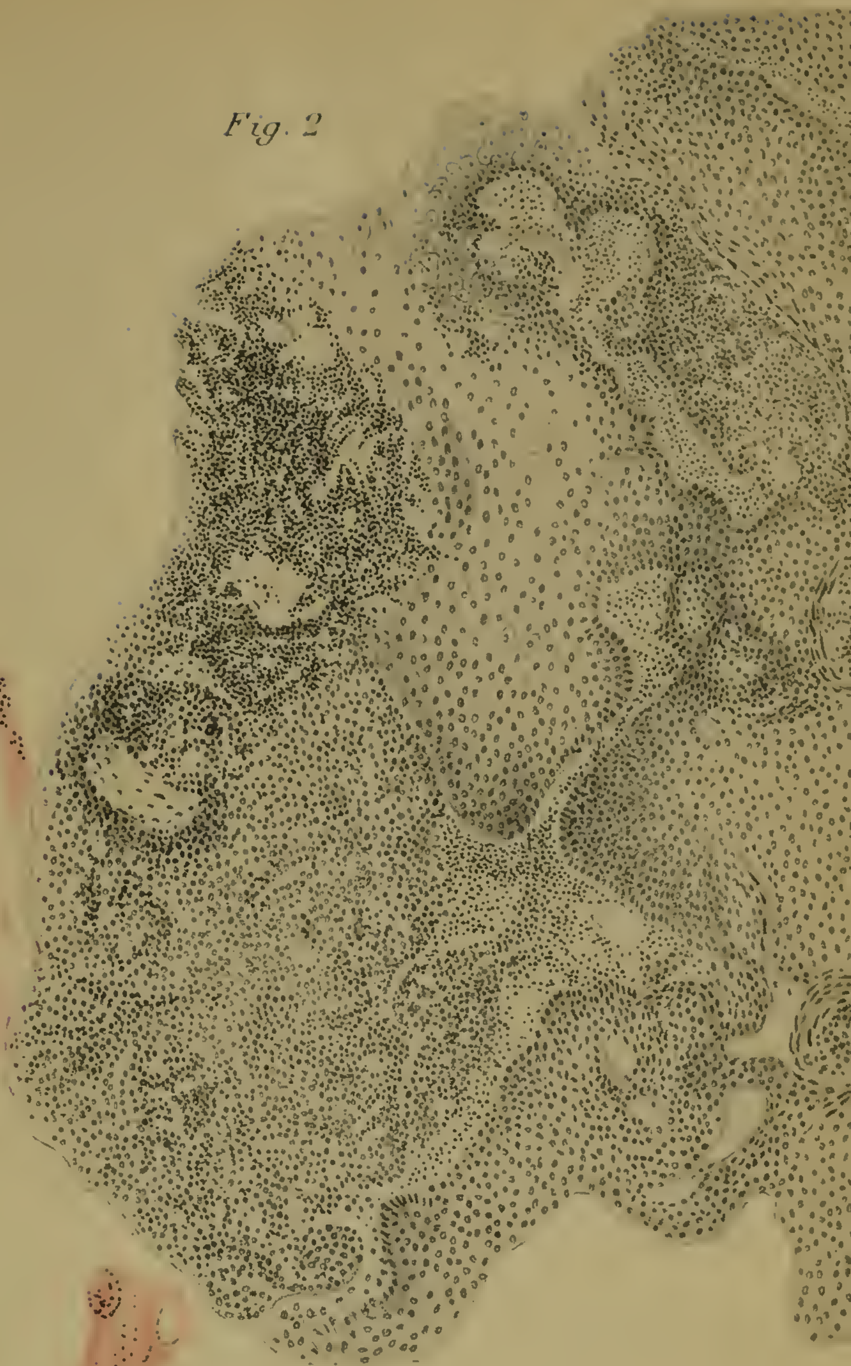
z

d

w

u

Fig. 2



H. Brau…

…del.

E. Laue, Lith. In…